

博士論文審査報告書

論文題目

治療機器実用化を目的としたレギュラトリー
サイエンスの構築に関する研究

Study on Regulatory Science for Approval of
Therapeutic Medical Device

申請者

| | |
|-----------|----------|
| 村垣 | 善浩 |
| Yoshihiro | MURAGAKI |

共同先端生命医科学専攻
治療機器設計・開発評価研究

2014年 2月

国産医療機器、特に治療機器産業は危機的状況にある。様々な分野でのリスク回避の傾向から先端医療機器、特に治療機器の開発は行いが上市できない状況が続き、大幅輸入超過と国際競争力の低下が続いている。本研究の目的は、レギュラトリーサイエンス(RS)の構築による国産医療機器産業復活のための3つの方策の提案である。疾患動物の治療的実験を術中MRI等の最新画像診断装置を持つインテリジェント動物治療室で行い、新規医療機器の効果とリスクそして品質を評価(RS)し、ヒト臨床研究に耐えうるかどうかの判断基準を科学的に提供する。言い換えれば(1)対象：疾患動物の治療的実験、(2)方法：治療機器のRS、(3)場所：インテリジェント動物治療室—を医療機器開発、特に前臨床段階に組み込むことで医療機器の完成度を底上げし、薬事承認を加速する。特に治療機器のRSに関しては、米国食品医薬品局(FDA)の承認治療機器を対象に承認意思決定に重要とされるベネフィットリスクバランスを数値化、可視化することにより審査基準に迫っている。本研究は、治療機器開発と承認に係る様々な関係者のリスクを、適切にマネジメントして低減させることで国産治療機器の実用化を加速させるものである。

第1章では、危機的状況に陥った国産医療機器特に治療機器開発について原因を検討している。従来初期効果の確認に一定のリスクがある治療機器は日本が不得意とするところであり、リスクの少ない診断機器に国産医療機器産業は開発の精力を傾注してきた。しかし、診断機器の市場の飽和や治療機器一体型の診断機の登場により、先細り状態である。一方、欧米の医療機器産業は様々な新規先端医療機器を開発、上市することで市場拡大を達成している。国際競争力が低下し治療機器の輸入一辺倒の日本は2000-2008でも(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの承認を受けた国産治療機器は2機種しかないという。治療機器の開発能力を維持し、高品質な日本製医療機器で世界の福祉に貢献するためには、新たな緊急の方策の必要性を述べている。

第2章では、治療機器RSの実態調査についてまとめている。RSは国立医薬品食品衛生研究所名誉所長の内山充氏が提唱した概念とされ、その定義は「我々の身の回りの物質や現象について、その盛因と実態と影響とをよりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を使ってそれぞれの有効性(メリット)と安全性(デメリット)を予測・評価し、行政を通じて国民の健康に資する科学である」とされている。RSの実態調査のために新規治療機器多く承認している行政機関と考えられるFDAの活動と審査体制を紹介し、欧州・日本の審査体制と比較している。また、治療機器RSの特徴や革新的医療機器の特性について述べている。第3章から第5章までは、RSを基盤とした3種類のより具体的な方策を述べた。

第3章では、疾患動物対象の試験治療による新規医療機器を評価する新規方法

論をまとめている。米国獣医学教室を中心として研究されている“比較腫瘍学”という分野であり、ヒトがん研究の対象として現在注目を浴び、科学的にも期待されている。薬剤を中心にヒト用の抗癌剤の Phase I, II 相を代替した実績が多く、犬の場合癌の生存期間観察が 1/5 となる (dog year) となるメリットがある。ラットやマウス等の小動物用の機器を用意せず犬であればヒト用サイズの機器で治療が可能なことや自然発症なので様々な部位に発症するため局所治療リスクマネジメントができること等、医療機器の新評価法として紹介している。

第 4 章では、薬事に必要なデータパッケージを構築する場所であるインテリジェント動物手術室について述べている。インテリジェント動物手術室は、オープン MRI・ナビゲーション装置・超音波診断装置・内視鏡等の最先端の診断画像機器を有し治療中のリアルタイムモニタリングや直後の治療効果の判定等様々なデータや情報を提供できるという。260 回の全身麻酔、338 回の MRI 撮影で信頼性を確認した上で、今回対象の集束超音波装置を対象とし、ナビゲーションによる精密誘導治療システムを用い疾患動物を含め 74 回の集束超音波治療を施行している。集束超音波治療は、体内では骨による反射や空気での屈折等によって計画した焦点以外に照射する可能性があり、治療中に焦点をモニタリングする（可視化）手法（RS）が求められている。MRI の温度画像による方法が主流だが、超音波装置によるモニタリング方法（RS）を提案し International Electrotechnical Commission (IEC) の個別安全規格 60601-2-62 が採択された。これは今後国産集束超音波装置の薬事承認を目指した場合安全性担保のための重要な規格になると考える。

第 5 章では、承認治療機器の試験デザインと意思決定の要因を調査することにより、審査機関における承認の基礎となる臨床試験の有効性と安全性の評価手法—治療機器 RS—を検討している。日本の審査機関（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA）公開データベースから承認医療機器の調査を行った所、国産治療機器は 2 件で検討は困難であった。次に医療機器の審査報告書のデータベースを公開している FDA を調査対象とした。高リスク機器を対象とする premarket approval (PMA) 試験の承認治療機器を対象とし、試験デザインとベネフィットリスクバランス (BRB) を中心に検討している。

2001 年から 2008 年までに FDA は 549 医療機器を PMA 試験によって承認している。類似の 193 機器と診断用の 102 機器を除外した 254 治療機器に注目し、更に同一診療分野や同じ治療作用を持つ 180 機器を除いた上で 74 治療機器を対象としている。38% の機器で動物実験がなかったが、95% の機器が平均 21 施設の多施設試験で、平均 316 症例であった。また前向き対照群は約 2/3 (62%) の 46 機器のみで 15 機器 (19%) は対照群を持たず、薬剤の試験デザインと大きく異なることが示されている。次に、比較試験を行った 46 治療機器は、有効性と安全性に関

する対照機器との比較すなわち **BRB** を客観的に評価している。主要評価項目で試験機器が対照機器より優れていたのが 43%しかなく、副次評価項目でも 68%であったという。しかし有効性が劣っていた機器はなかった。

一方、安全性に関しては優れていたもの 16-35%、同等が 25-64%で、劣っていたものが 0-32%存在していた。評価項目と対象機器より優は+1、同等は 0、劣は-1とし、例えば 2項目とも優なら+2である。安全性も同様に加算評価としたマップで表示している。結果、有効性安全性ともに優れた機器は 17%であり、有効性安全性共に同等の機器が 30%と最も多く、仮説は棄却された。新たな評価指数として、有効性と安全性の評価項目数を合計した **RS** 指数を考案している。成熟分野では **RS** 指数（評価項目数）が高く既存機器も多いため既存機器より優れた機器が求められ、新規分野は **RS** 指数が低く既存機器と同等でも承認されるという仮説を統計学的に証明している。

第 6 章では、これまで述べてきた汎用化可能な日本発治療機器実用化を目的とした 3つの新規 **RS** 手法—疾患動物対象の試験治療、新規治療機器評価法開発とインテリジェント動物手術室の構築、治療機器の試験デザインと承認意思決定に関する **BRB** の検討についてまとめている。また、更に具体的な医療機器 **RS** の定義として、「実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法」とし、「その評価手法による結果は、**BRB** と社会的要請から行う総合判断である薬事承認の基盤となる」としている。更に「薬事を医学（科学的方法）に変換するための学問」と **RS** の端的な新規定義を提案している。

本博士論文は、危機的状況にある国産治療機器実用化のために 3つの具体策、疾患動物の試験治療、インテリジェント動物手術室、治療機器の **RS** を提案するとともに、治療機器 **RS** の新定義も提案している。本論文は、規制当局が規制科学や調和科学としていた **RS** に対して、実践的な評価指数を考案し具体的な事例を用いまとめた点で、治療機器 **RS** を新たな切り口で提案したというインパクトがある。それ以上に、評価指数含めた本提案は、今後医療機器の開発者並びに審査者両方に対して実用的で有効な情報を提供することにより、現実の治療機器開発と実用化に貢献するものであり、博士（生命医科学）の学位論文として価値のあるものとも認める。

2014 年 2 月

| | | |
|----------------------|----------------|-------|
| (主査)早稲田大学教授 | 工学博士（早稲田大学） | 梅津 光生 |
| | 医学博士（東京女子医科大学） | |
| 早稲田大学特命教授 | 医学博士（東京女子医科大学） | 笠貫 宏 |
| 早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授 | | |
| | 医学博士（東京女子医科大学） | 伊関 洋 |
| 早稲田大学准教授 | 博士（工学）（早稲田大学） | 岩崎 清隆 |

